

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/PL05/000024

International filing date: 02 April 2005 (02.04.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: PL  
Number: P-366885  
Filing date: 02 April 2004 (02.04.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 08 July 2005 (08.07.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse



**ZAŚWIADCZENIE**

**INSTYTUT FARMACEUTYCZNY,  
Warszawa, Polska**


złożył w Urzędzie Patentowym Rzeczypospolitej Polskiej dnia 02 kwietnia 2004 r. podanie o udzielenie patentu na wynalazek pt.: „Sposób wytwarzania krystalicznej formy  $\alpha$  soli addycyjnej kwasu metanosulfonowego i 4-(4-metylopiperazyn-1-ylometylo)-N[4-metylo-3-[(4-pirydyn-3-ylo)pirymidyn-2-yloamino)fenylo]benzamidu.”

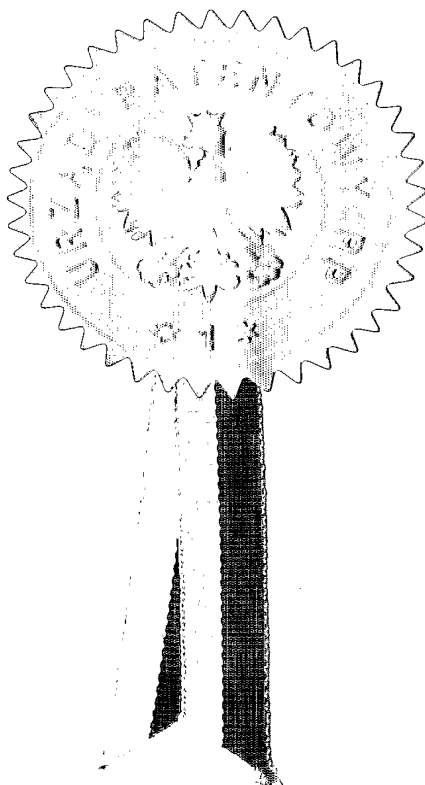
Dołączone do niniejszego zaświadczenia opis wynalazku, zastrzeżenia patentowe i rysunki są wierną kopią dokumentów złożonych przy podaniu w dniu 02 kwietnia 2004 r.

Podanie złożono za numerem **P-366885**.

Warszawa, dnia 23 czerwca 2005 r.

z upoważnienia Prezesa

  
mgr Jowita Mazur  
p.o. Naczelnik Wydziału



5

- 10      Sposób wytwarzania krystalicznej formy  $\alpha$  soli addycyjnej kwasu metanosulfonowego i 4-(4-metylopiperazyn-1-ylometylo)-N-[4-metylo-3-[(4-pirydyn-3-ylo)pirymidyn-2-yloamino]fenylo]benzamidu

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania krystalicznej formy  $\alpha$  soli addycyjnej kwasu metanosulfonowego i 4-(4-metylopiperazyn-1-ylometylo)-N-[4-metylo-3-[(4-pirydyn-3-ylo)pirymidyn-2-yloamino]fenylo]benzamid.

4-(4-metylopiperazyn-1-ylometylo)-N-[4-metylo-3-[(4-pirydyn-3-ylo)pirymidyn-2-yloamino]fenylo]benzamid, o nazwie międzynarodowej imatinib, znany z dokumentu patentowego EP 0 564 409 A1, stanowi inhibitor kinazy tyrozynowej stosowany w leczeniu chorób nowotworowych, w szczególności białaczki.

W publikacji międzynarodowego zgłoszenia WO 99/03854 ujawniono nową szczególną postać metanosulfonianu 4-(4-metylopiperazyn-1-ylometylo)-N-[4-metylo-3-[(4-pirydyn-3-ylo)pirymidyn-2-yloamino]fenylo]benzamid, a mianowicie krystaliczną formę  $\beta$ , którą otrzymuje się między innymi z mniej trwałej termodynamicznie formy  $\alpha$ , przez jej trawienie w zawiesinie w polarnym rozpuszczalniku, zwłaszcza w alkoholu takim jak metanol. Formę  $\beta$  można również otrzymać bezpośrednio z wolnej zasady w wyniku traktowania jej zawiesiny w metanolu kwasem metanosulfonowym, zateżenia uzyskanego roztworu i zaszczepienia go zarodkami krystalicznymi formy  $\beta$ .

W publikacji tej stwierdzono ogólnie, iż formę krystaliczną  $\alpha$  można otrzymać na przykład przez wytrącenie soli metanosulfonianowej z roztworu w rozpuszczalniku innym niż alkohol, taki jak metanol, i bez dodawania zarodków krystalicznych formy  $\beta$ . W Przykładzie 1 podano, że formę krystaliczną  $\alpha$  otrzymuje się w następujący sposób:

- 5 (1) zawieszinę wolnej zasady w etanolu traktuje się kwasem metanosulfonowym, po czym uzyskany roztwór soli ogrzewa się we wrzeniu przez 20 minut,
- (2) tak otrzymany roztwór zateża się do połowy objętości, a powstały osad odsącza w temp. 25°C, uzyskując materiał filtracyjny A,
- (3) przesącz zateża się do sucha i do otrzymanej pozostałości dodaje materiał  
10 filtracyjny A, po czym dodaje się odpowiednie ilości etanolu i wody - i całość rozpuszcza we wrzeniu,
- (4) po powolnym ochłodzeniu roztworu do temp. 25°C i odsączeniu wydziela się krystaliczną formę  $\alpha$ .

Przy próbach odtworzenia przykładu 1 okazało się, że powyższe ujawnienie jest  
15 niewystarczające dla otrzymywania formy  $\alpha$  w sposób selektywny i powtarzalny.

Powtarzając procedurę podaną w przykładzie z zastosowaniem bezwodnego etanolu (zawierającego 0,1% wag/obj wody) stwierdziliśmy, że materiał filtracyjnym A połączony z pozostałością po zateżeniu przesącza nie rozpuszcza się całkowicie w podanej ilości etanolu i wody. Z roztworu otrzymanego po odsączeniu nie rozpuszczonych  
20 kryształów, pozostawionego do powolnego ochłodzenia do temperatury pokojowej, wypadają kryształy soli. Jednak, jak wykazuje analiza metodą rentgenowskiej dyfrakcji proszkowej oparta na opisie WO 99/03854, jest to forma krystaliczna  $\beta$ . Natomiast w przypadku użycia etanolu zawierającego 4,8% wag/obj wody, roztwór zateżony do połowy objętości krystalizuje niechętnie, a finalny roztwór soli nie krystalizuje samorzutnie nawet  
25 po 36 godzinach po ochłodzeniu do temp. około 16°C.

Ponadto, zaproponowana w publikacji WO 99/03854 metoda otrzymywania formy  $\alpha$  wymaga przeprowadzenia kilku operacji jednostkowych, takich jak wyodrębnianie kryształów surowego metanosulfonianu z mieszaniny reakcyjnej, zateżanie roztworu przez

odparowywanie etanolu i ponowne zawieszanie metanosulfonianu w tym samym rozpuszczalniku.

5 Stwierdziliśmy ponadto, że krystalizacja soli addycyjnej kwasu metanosulfonowego i 4-(4-metylopiperazyn-1-ylometylo)-N-[4-metylo-3-[4-pirydyn-3-yl]pirymidyn-2-ylamino]fenylo]benzamidu bez zaszczeplenia mieszaniny reakcyjnej zarodkami krystalicznymi zachodzi w sposób przypadkowy, tzn. w tych samych warunkach losowo otrzymuje się formę  $\alpha$ , formę  $\beta$  albo ich mieszaniny.

10 Obecny wynalazek rozwiązuje problem selektywnego i powtarzalnego wytwarzania krystalicznej formy  $\alpha$  soli addycyjnej kwasu metanosulfonowego i 4-(4-metylopiperazyn-1-ylometylo)-N-[4-metylo-3-[4-pirydyn-3-yl]pirymidyn-2-ylamino]fenylo]benzamidu w cyklu operacji możliwych do przeprowadzenia w jednym naczyniu reakcyjnym.

15 Istota wynalazku polega na tym, że reakcję kwasu metanosulfonowego i 4-(4-metylopiperazyn-1-ylometylo)-N-[4-metylo-3-(4-pirydyn-3-yl)pirymidyn-2-ylamino]fenylo]benzamid (nazywanego w dalszej części opisu związkiem I) prowadzi się w alkoholu etylowym, ewentualnie w mieszaninie alkoholu etylowego z innym alkoholem alifatycznym  $C_1-C_4$ , po czym do mieszaniny reakcyjnej dodaje się ester kwasu karboksylowego i alkoholu alifatycznego  $C_1-C_4$ , a następnie całość chłodzi się do temperatury wewnętrznej A, dodaje zarodki krystaliczne formy  $\alpha$  i mieszaninę reakcyjną pozostawia się, mieszając, do krystalizacji w temperaturze wewnętrznej B na okres czasu konieczny do wykrystalizowania formy  $\alpha$ .

Reakcję addycji kwasu metanosulfonowego i związku I zgodnie z wynalazkiem prowadzi się przy mieszaniu, utrzymując temperaturę wewnętrzną mieszaniny w zakresie od temperatury pokojowej do temperatury wrzenia roztworu.

25 Odpowiednie medium dla reakcji kwasu metanosulfonowego i związku I stanowi alkohol etylowy. Jednakże stwierdzono, że selektywnemu powstawaniu formy  $\alpha$  nie przeszkadza również dodanie określonej ilości drugiego alkoholu alifatycznego, korzystnie stanowiącego bezpośredni analog alkoholu etylowego, lub niewielkiej ilości wody. Udział

dodatkowego alkoholu w mieszaninie rozpuszczalników nie powinien przekraczać 55 % objętościowych. W reakcji stosuje się od 15 do 25 części objętościowych alkoholu lub mieszaniny alkoholi na 1 część wagową związku I.

Niezbędnym warunkiem selektywnej krystalizacji formy  $\alpha$  jest dodanie do  
 5 mieszaniny reakcyjnej, po zakończeniu reakcji związku I z kwasem i dokładnym wymieszaniu, estru niższego kwasu karboksylowego, takiego jak mrówkowy, octowy i propionowy, i alkoholu alifatycznego  $C_1-C_4$ . Szczególnie korzystny ester stanowi octan etylu. Korzystne rezultaty daje także zastosowanie octanu izopropylu. Objętość dodawanego estru jest co najmniej równa objętości mieszaniny rozpuszczalników  
 10 alkoholowych.

Po dodaniu estru mieszaninę reakcyjną chłodzi się do temperatury wewnętrznej A mieszczącej się w zakresie od 20 do 35°C i w tej temperaturze dodaje się zarodki krystaliczne formy  $\alpha$ , niezbędne dla wykrystalizowania soli addycyjnej kwasu metanosulfonowego i związku I w pożądanej formie. Do uzyskania pożądanej formy  
 15 krystalicznej wystarczający jest dodatek około 0,2-1,0%, korzystnie 0,5% wagowych zarodków krystalicznych formy  $\alpha$ .

Po dodaniu zarodków mieszaninę reakcyjną chłodzi się do temperatury B, korzystnie niższej o co najmniej 5°C od temperatury A i mieszczącej się w zakresie od 10 do 25°C, korzystnie 13-21°C. W temperaturze B mieszaninę pozostawia się, cały czas  
 20 mieszając, na okres czasu potrzebny do wykrystalizowania formy  $\alpha$ , który na ogół wynosi od 3 do 5 godzin. Krystaliczny osad wyodrębnia się w zwykły sposób, odsączając, przemywając rozpuszczalnikiem, na przykład estrem i susząc najpierw w temperaturze pokojowej, a następnie w temperaturze ok. 60°C, pod zmniejszonym ciśnieniem.

W alternatywnym wykonaniu wynalazku wszystkie operacje (addycji i krystalizacji  
 25 soli) można przeprowadzić w temperaturze pokojowej (20-25°C).

Korzystne przykłady realizacji sposobu wytwarzania soli addycyjnej kwasu metanosulfonowego i 4-(4-metylopiperazyn-1-ylometylo)-N-[4-metylo-3-(4-pirydyn-3-yl)pirymidyn-2-yloamino)fenylo]benzamidu według wynalazku zebrano w Tabeli 1.

Tabela 1. Parametry krystalizacji

Przykł.	Rozpuszczalnik reakcji addycji  (ml)	Ester  ( ml)	Temp. A  (°)	Temp. B  (°)	Czas krystali- zacji  (h)	Wydaj- ność  (g)
1	alkohol etylowy (85)	octan etylu (85)	30	13-20	4	2,954
2	alkohol etylowy (75)	octan etylu (100)	30	15-18	3,40	2,957
3	alkohol etylowy (85) + woda (0,5)	octan etylu (85)	25	17-21	3,50	2,733
4	alkohol etylowy (85)	octan izopropylu (85)	25	16-18	4,40	3,790
5	alkohol etylowy (40) + alkohol metylowy (45)	octan izopropylu (85)	25	16-20	4,50	2,229
6	alkohol etylowy (65) + alkohol izopropylowy (20)	octan etylu (85)	24	16-20	4,20	3,951
7	alkohol etylowy (85)	octan etylu (85)	21	20-21	5	3,168

Sposób według wynalazku zapewnia powtarzalne otrzymywanie zasadniczo czystej  
5 formy krystalicznej  $\alpha$  soli addycyjnej kwasu metanosulfonowego i związku I.

Za zasadniczo czystą formę krystaliczną  $\alpha$  soli addycyjnej kwasu  
metanosulfonowego i związku I, do celów obecnego wynalazku, uważa się postać  
krystaliczną soli addycyjnej kwasu metanosulfonowego i związku I nie wykazującą  
obecności domieszek innych postaci krystalicznych w ilościach wykrywalnych typowo  
10 stosowanymi metodami analitycznymi, czyli zawierającą poniżej 2%, korzystnie poniżej  
1% wagowych postaci  $\beta$ .

Uzyskaną sposobem według wynalazku formę krystaliczną soli addycyjnej kwasu  
metanosulfonowego i związku I analizowano na podstawie widma w podczerwieni,  
rentgenowskiego dyfraktogramu proszkowego i różnicowej kalorymetrii skaningowej,

porównując z danymi wzorcowej formy krystalicznej  $\beta$ , otrzymanej metodą opisaną w WO 99/03854, przykład 1, oraz danymi analitycznymi dla obu form podanymi w publikacji powyższego zgłoszenia patentowego.

5 Widmo formy  $\alpha$  w podczerwieni wykonane techniką prasowanych tabletek z bromkiem potasu (na spektrometrze z transformacją Fouriera FT-IR firmy Perkin Elmer BX w zakresie  $4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$ , z rozdzielczością  $4 \text{ cm}^{-1}$ ), wyraźnie różni się od widma formy  $\beta$  w całym zakresie spektralnym  $4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$ , jak zobrazowano w Tabeli 2.

Tabela 2. Widma FT-IR (tabletki KBr): Porównanie charakterystycznych pasm różniących formy krystaliczne  $\alpha$  i  $\beta$

10

Forma krystaliczna $\alpha$		Forma krystaliczna $\beta$	
$\nu \text{ (cm}^{-1}\text{)}$	Intensywność*	$\nu \text{ (cm}^{-1}\text{)}$	Intensywność*
3257	m	3336	m
3033 - 3010	m	3006 - 2946	m
2824 - 2782	m	2801 - 2758	m
2706 - 2492	m - w	-	
1660	s	1656	s
		1596	s
1572	s	1574	s
1527	s	1534	s
		1482	s
1447	s		
1321	m	1310	m
1221	s	1224	s
1161	s	1168	s
1037	s	1037	s
807	m	815	m
	m	803	m
772		765	m
749	m	751	m
555	m	549	m
		521	m

\* s = silna, m = średnia, w = słaba

Porównanie widm w podczerwieni formy krystalicznej  $\alpha$  otrzymanej sposobem według wynalazku i wzorcowej formy  $\beta$  w całym zakresie pomiarowym przedstawia Fig.1.



Fig. 2 przedstawia porównanie krzywych DSC form krystalicznych  $\alpha$  i  $\beta$ , uzyskanych metodą różnicowej kalorymetrii skaningowej przy użyciu aparatu Mettler Toledo DSC 822, w tyglu aluminiowym o wielkości 40  $\mu\text{l}$ , w atmosferze azotu z szybkością przepływu gazu 60 ml/min, w zakresie temperatur 30-260°C, w segmencie dynamicznym z prędkością ogrzewania 5°C/min, poprzedzonym segmentem izotermicznym (30°C przez 5 minut). Na krzywych form krystalicznych  $\alpha$  i  $\beta$  obserwuje się charakterystyczne piki endotermiczne, odpowiadające procesowi topnienia substancji. Forma  $\beta$  charakteryzuje się niższą od formy  $\alpha$  temperaturą topnienia i większą entalpią. TemperatURY i entalpie topnienia dwu form krystalicznych zamieszczone są również w Tabeli 3. Wartości temperatur topnienia określano dwoma sposobami: jako „pik ekstrapolowany”, będący punktem przecięcia krzywych stycznych poprowadzonych do piku oraz jako „onset”, będący punktem przecięcia stycznych poprowadzonych do linii podstawowej i linii narastającego piku.

Tabela 3. Porównanie temperatur i entalpii topnienia form krystalicznych  $\alpha$  i  $\beta$ .

	Forma $\alpha$	Forma $\beta$
Temperatura topnienia, °C (wg. ekstrapolacji piku)	224,3	216,5
Temperatura topnienia, °C (wg. onset)	223,7	214,7
Entalpia topnienia, J/g	108	127

Fig. 3 i 4 przedstawiają charakterystyczne dyfraktogramy proszkowe form krystalicznych  $\alpha$  i wzorcowej formy  $\beta$ , uzyskane metodą dyfrakcji rentgenowskiej na aparacie typu MINI FLEX firmy Rigaku, w postaci zależności intensywności względnych linii dyfrakcyjnych  $\text{CuK}\alpha$ , wartości ugięcia  $\theta$  i odległości międzypłaszczyznowych  $d$ , przy

zakresie kąta  $2\theta$  od 3-40°, szybkości skanowania 0,5 deg/min i zakresie zliczania 0,03 deg. Porównanie położenia i intensywności głównych linii dyfrakcyjnych (o intensywności względnej ponad 20% i ewentualnie słabszych służących do identyfikacji danej formy) form krystalicznych  $\alpha$  i  $\beta$  przedstawiono w Tabelach 4 i 5.

5

Tabela 4. Rentgenowski dyfraktogram proszkowy formy  $\alpha$  (główne linie dyfrakcyjne)

Nr kolejny refleksu	d (Å)	Kąt $2\theta$ (°)	I/I <sub>0</sub> (%)
1	17,89	4,9	10,4
2	8,41	10,5	53,6
3	5,93	14,9	37,1
4	5,36	16,5	26,3
5	5,00	17,7	51,9
6	4,89	18,1	64,6
7	4,75	18,6	100,0
8	4,64	19,1	72,2
9	4,17	21,3	61,5
10	4,10	21,6	73,8
11	3,92	22,7	23,1
12	3,83	23,2	32,3
13	3,74	23,8	29,2
14	3,57	24,9	76,1
15	3,25	27,4	22,0
16	3,18	28,0	21,7
17	3,12	28,6	72,4

Tabela 5. Rentgenowski dyfraktogram proszkowy formy  $\beta$  (główne linie dyfrakcyjne)

10

Nr kolejny refleksu	d (Å)	Kąt $2\theta$ (°)	I/I <sub>0</sub> (%)
1	15,28	5,8	8,2
2	10,55	8,4	4,5
3	9,12	9,7	19,1
4	6,37	13,9	30,8
5	5,09	17,4	59,3
6	4,89	18,1	66,6
7	4,70	18,9	21,2
8	4,45	19,9	55,8
9	4,32	20,5	100,0

10	4,22	21,0	75,3
11	4,03	22,0	65,4
12	3,92	22,7	34,8
13	3,75	23,7	32,8
14	3,52	25,3	20,9
15	3,33	26,8	25,0
16	3,01	29,7	31,9
17	2,90	30,8	25,6

W Tabelach 4 i 5 wyłuszczone charakterystyczne refleksy mogące służyć do identyfikacji obu form w ich mieszaninach oraz oznaczania stopnia ich czystości krystalicznej. Refleksy charakterystyczne dla formy  $\alpha$  występują przy kątach  $2\theta$  około: 4,9; 18,6; 19,1; 23,2 i 28,6 °, a dla formy  $\beta$  przy kątach  $2\theta$  około: 5,8; 8,4; 9,7; 17,4; 19,9 i 20,5 °.

Analiza wyników uzyskanych metodami rentgenowskiej dyfrakcji proszkowej, widma w podczerwieni i różnicowej kalorymetrii skaningowej wskazuje, iż sposób według wynalazku prowadzi do uzyskania formy krystalicznej  $\alpha$  soli addycyjnej kwasu metanosulfonowego i związku I, zasadniczo nie zawierającej domieszki formy  $\beta$ .

Wynalazek ilustrują następujące przykłady wykonania, nie ograniczające jego zakresu.

#### Przykład 1

Zawiesinę 3,802 g 4-(4-metylopiperazyn-1-ylometylo)-N-[4-metylo-3-(4-pirydyn-3-ylo)pirymidyn-2-yloamino)fenylo]benzamid (związku I) w 85 ml alkoholu etylowego (bezw.), ogrzano mieszając do 75°C, po czym powoli wkroplono 0,5 ml kwasu metanosulfonowego i dalej mieszano w temperaturze około 75°C przez 10 min. Do tak sporządzonej mieszaniny wkroplono 85 ml octanu etylu i całość mieszając ochłodzono do 30°C, dodano 17 mg zarodków krystalicznych formy  $\alpha$ , po czym mieszaninę ochłodzono i mieszając utrzymywano w temperaturze 13 do 20°C w ciągu 4 godz. Kryształy odsączono, przemyto 40 ml octanu etylu i wysuszono. Otrzymano 2,954 g produktu, który zidentyfikowano jako formę krystaliczną  $\alpha$ .

## Przykłady 2-7

## Metodyka ogólna

Sól addycyjną kwasu metanosulfonowego i 4-(4-metylopiperazyn-1-ylometylo)-N-[4-metylo-3-[(4-pirydyn-3-ylo)pirymidyn-2-yloamino]fenylo]benzamid wytwarzano postępując analogicznie jak w przykładzie 1, ale stosując różne układy rozpuszczalników i temperatury A i B. Parametry reakcji addycji i krystalizacji zebrano w Tabeli 5 (ilości kwasu metanosulfonowego, związku I oraz zarodków krystalicznych - jak w przykładzie 1).

## 10 Przykład 2

Zawiesinę 3,802 g związku I w 75 ml alkoholu etylowego mieszano i ogrzano do 75°C, po czym powoli wkroplono 0,5 ml kwasu metanosulfonowego i dalej mieszano w tej samej temperaturze przez 10 min. Do tak sporządzonej mieszaniny wkroplono 100 ml octanu etylu i całość mieszając ochłodzono do 30°C, dodano 17 mg zarodków krystalicznych formy  $\alpha$ , po czym mieszaninę ochłodzono i mieszając utrzymywano w temperaturze 15 do 18°C w ciągu 3 h 40 min. Kryształy odsączono, przemyto 40 ml octanu etylu i wysuszono. Otrzymano 2,957 g produktu.

## Przykład 3

20 Zawiesinę 3,802 g związku I w 85 ml alkoholu etylowego mieszano i ogrzano do 75°C, po czym powoli wkroplono 0,5 ml kwasu metanosulfonowego, a następnie 0,5 ml wody i dalej mieszano w tej samej temperaturze przez 10 min. Do tak sporządzonej mieszaniny wkroplono 85 ml octanu etylu i całość mieszając ochłodzono do 25°C, dodano 17 mg zarodków krystalicznych formy  $\alpha$ , po czym mieszaninę ochłodzono i mieszając 25 utrzymywano w temperaturze 17 do 21°C w ciągu 3 h 50 min. Kryształy odsączono, przemyto 40 ml octanu etylu i wysuszono. Otrzymano 2,733 g produktu.

## Przykład 4

Zawiesinę 3,802 g związku I w 85 ml alkoholu etylowego mieszano i ogrzano do 75°C, po czym powoli wkroplono 0,5 ml kwasu metanosulfonowego i dalej mieszano w tej samej temperaturze przez 10 min. Do tak sporządzonej mieszaniny wkroplono 85 ml alkoholu izopropylowego i całość mieszając ochłodzono do 25°C, dodano 17 mg zarodków krystalicznych formy  $\alpha$ , po czym mieszaninę ochłodzono i mieszając utrzymywano w temperaturze 16 do 18°C w ciągu 4 h 40 min. Kryształy odsączono, przemyto 40 ml octanu etylu i wysuszono. Otrzymano 3,790 g produktu.

#### Przykład 5

10               Zawiesinę 3,802 g związku I w mieszaninie 40 ml alkoholu etylowego i 45 ml alkoholu metylowego mieszano i ogrzano do 65°C, po czym powoli wkroplono 0,5 ml kwasu metanosulfonowego i dalej mieszano w tej samej temperaturze przez 10 min. Do tak sporządzonej mieszaniny wkroplono 85 ml alkoholu izopropylowego i całość mieszając ochłodzono do 25°C, dodano 17 mg zarodków krystalicznych formy  $\alpha$ , po czym  
15               mieszaninę ochłodzono i mieszając utrzymywano w temperaturze 16 do 20°C w ciągu 4 h 50 min. Kryształy odsączono, przemyto 40 ml octanu etylu i wysuszono. Otrzymano 2,229 g produktu.

#### Przykład 6

20               Zawiesinę 3,802 g związku I w mieszaninie 65 ml alkoholu etylowego i 20 ml alkoholu izopropylowego mieszano i ogrzano do 75°C, po czym powoli wkroplono 0,5 ml kwasu metanosulfonowego i dalej mieszano w tej samej temperaturze przez 10 min. Do tak sporządzonej mieszaniny wkroplono 85 ml octanu etylu i całość mieszając ochłodzono do 24°C, dodano 17 mg zarodków krystalicznych formy  $\alpha$ , po czym mieszaninę ochłodzono i  
25               mieszając utrzymywano w temperaturze 16 do 20°C w ciągu 4 h 20 min. Kryształy odsączono, przemyto 40 ml octanu etylu i wysuszono. Otrzymano 3,951 g produktu.

#### Przykład 7

Zawiesinę 3,802 g związku I w 85 ml alkoholu etylowego mieszano w temperaturze pokojowej (około 21°C) i powoli wkroplono 0,5 ml kwasu metanosulfonowego, po czym mieszano w tej temperaturze przez 15 min. Do tak sporządzonej mieszaniny wkroplono 85 ml octanu etylu i dodano 17 mg zarodków 5 krystalicznych formy  $\alpha$ , po czym mieszaninę utrzymywano w temperaturze 20 do 21°C w ciągu 5 h. Kryształy odsączono, przemyto 40 ml octanu etylu i wysuszono. Otrzymano 3,168 g produktu.

Rzecznik Patentowy

*Ewa Krzywdzińska*  
mgr inż. Ewa Krzywdzińska

## Zastrzeżenia patentowe

10           1. Sposób wytwarzania krystalicznej formy  $\alpha$  soli addycyjnej kwasu metanosulfonowego i 4-(4-metylopiperazyn-1-ylometylo)-N-[4-metylo-3-[4-pirydyn-3-yl)pirymidyn-2-ylamino]fenylo]benzamidu, znamienny tym, że reakcję kwasu metanosulfonowego i 4-(4-metylopiperazyn-1-ylometylo)-N-[4-metylo-3-[4-pirydyn-3-yl)pirymidyn-2-ylamino]fenylo]benzamidu prowadzi się w alkoholu etylowym,  
15 ewentualnie w mieszaninie alkoholu etylowego z dodatkowym alkoholem alifatycznym  $C_1-C_4$ , do mieszaniny reakcyjnej dodaje się ester kwasu karboksylowego i alkoholu alifatycznego  $C_1-C_4$ , a następnie całość chłodzi się do temperatury wewnętrznej A, dodaje zarodki krystaliczne formy  $\alpha$  i mieszaninę reakcyjną pozostawia się, mieszając, do krystalizacji w temperaturze wewnętrznej B na okres czasu konieczny do  
20 wykryszalizowania formy  $\alpha$ .

2. Sposób według zastrz.1, znamienny tym, że dodatkowy alkohol alifatyczny stanowi alkohol metylowy lub izopropylowy, a jego udział objętościowy w mieszaninie rozpuszczalników nie przekracza 55 %.

3. Sposób według zastrz.1, znamienny tym, że ester stanowi octan etylu.

25           4. Sposób według zastrz.1, znamienny tym, że ester stanowi octan izopropylu.

5. Sposób według zastrz.1, znamienny tym, że w reakcji kwasu metanosulfonowego i 4-(4-metylopiperazyn-1-ylometylo)-N-[4-metylo-3-[4-pirydyn-3-yl)pirymidyn-2-

yloamino]fenylo]benzamidu stosuje się od 15 do 25 części objętościowych alkoholu lub mieszaniny alkoholi na 1 część wagową związku I.

6. Sposób według zastrz.1, znamienny tym, że reakcję kwasu metanosulfonowego i 4-(4-metylopiperazyn-1-ylometylo)-N-[4-metylo-3-[4-pirydyn-3-ylo]pirymidyn-2-

5 yloamino]fenylo]benzamidu prowadzi się przy mieszaniu, utrzymując temperaturę wewnętrzną mieszaniny w zakresie od temperatury pokojowej do temperatury wrzenia mieszaniny reakcyjnej.

7. Sposób według zastrz.1, znamienny tym, że temperatura wewnętrzna mieszaniny A mieści się w zakresie od 20 do 35°C.

10 8. Sposób według zastrz.1, znamienny tym, że temperatura wewnętrzna B mieszaniny mieści się w zakresie od 10 do 25°C, korzystnie od 13 do 21°C.

9. Sposób według zastrz.1, znamienny tym, że reakcję kwasu metanosulfonowego i 4-(4-metylopiperazyn-1-ylometylo)-N-[4-metylo-3-[4-pirydyn-3-ylo]pirymidyn-2-yloamino]fenylo]benzamidu oraz krystalizację soli addycyjnej prowadzi się w 15 temperaturze pokojowej.

10. Sposób według zastrz.1, znamienny tym, że dodaje się 0,2-1,0 % wagowych, korzystnie 0,5% wagowych zarodków krystalicznych formy  $\alpha$  w przeliczeniu na masę związku I.

11. Sposób według zastrz.1-7, znamienny tym, że otrzymuje się formę krystaliczną 20  $\alpha$  soli addycyjnej kwasu metanosulfonowego i 4-(4-metylopiperazyn-1-ylometylo)-N-[4-metylo-3-[4-pirydyn-3-ylo]pirymidyn-2-yloamino]fenylo]benzamidu posiadającą w rentgenowskim dyfraktogramie proszkowym uzyskanym dla promieniowania  $\text{CuK}\alpha$  i długości fali  $\lambda=1,54056 \text{ \AA}$  charakterystyczne refleksy przy kątach  $2\theta$  około: 4,9; 18,6; 19,1; 23,2 i 28,6°.

25 12. Sposób według zastrz.8, znamienny tym, że otrzymuje się formę krystaliczną  $\alpha$  soli addycyjnej kwasu metanosulfonowego i 4-(4-metylopiperazyn-1-ylometylo)-N-[4-metylo-3-[4-pirydyn-3-ylo]pirymidyn-2-yloamino]fenylo]benzamidu posiadającą w rentgenowskim dyfraktogramie proszkowym refleksy o intensywności względnej ponad



20% przy kątach  $2\theta$  około: 10,5; 14,9; 16,5; 17,7; 18,1; 18,6; 19,1; 21,3; 21,6; 22,7; 23,2;  
23,8; 24,9; 27,4; 28,0 i 28,6°.

Rzecznik Patentowy

*Woj*  
mgr inż. Ewa Krzywdzińska

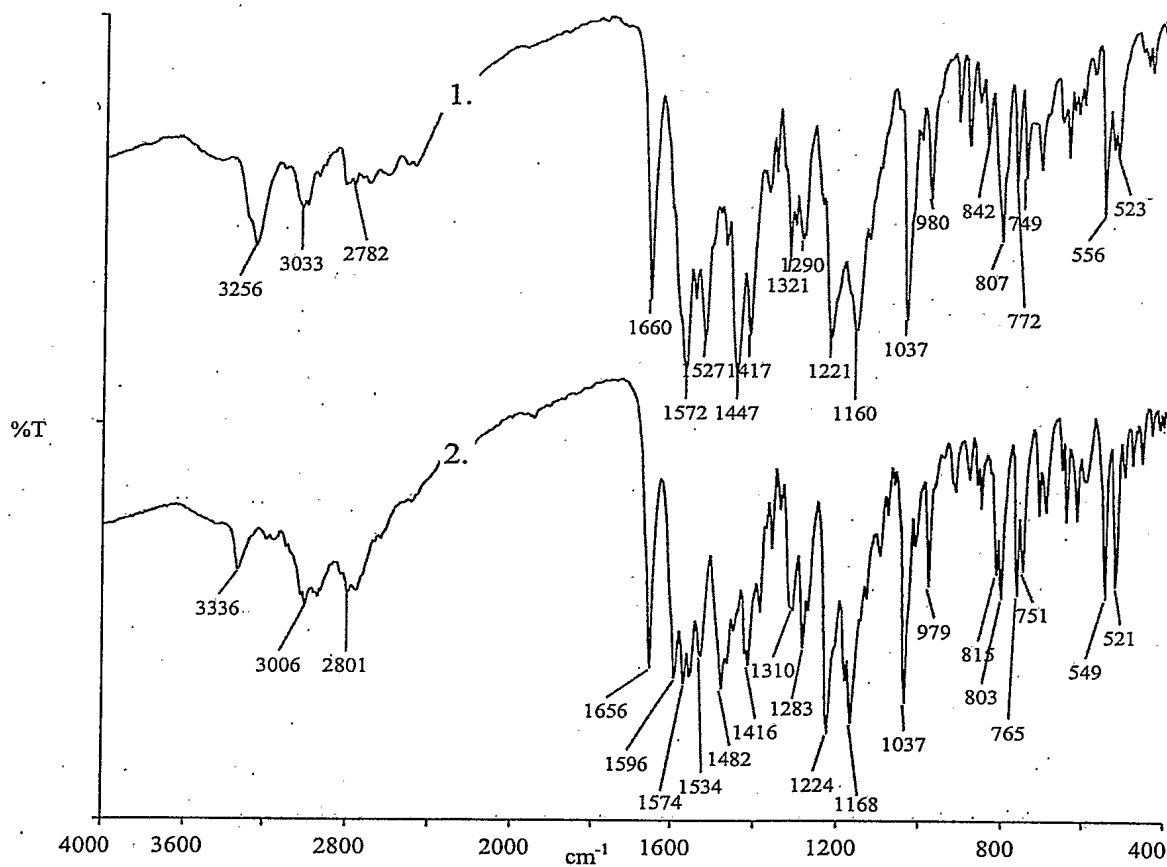


Fig. 1. Widmo IR (pastylka KBr): 1. forma krystaliczna  $\alpha$ , 2. forma krystaliczna  $\beta$

Rzecznik Patentowy

*Ewa Krzywdzińska*  
mgr inż. Ewa Krzywdzińska

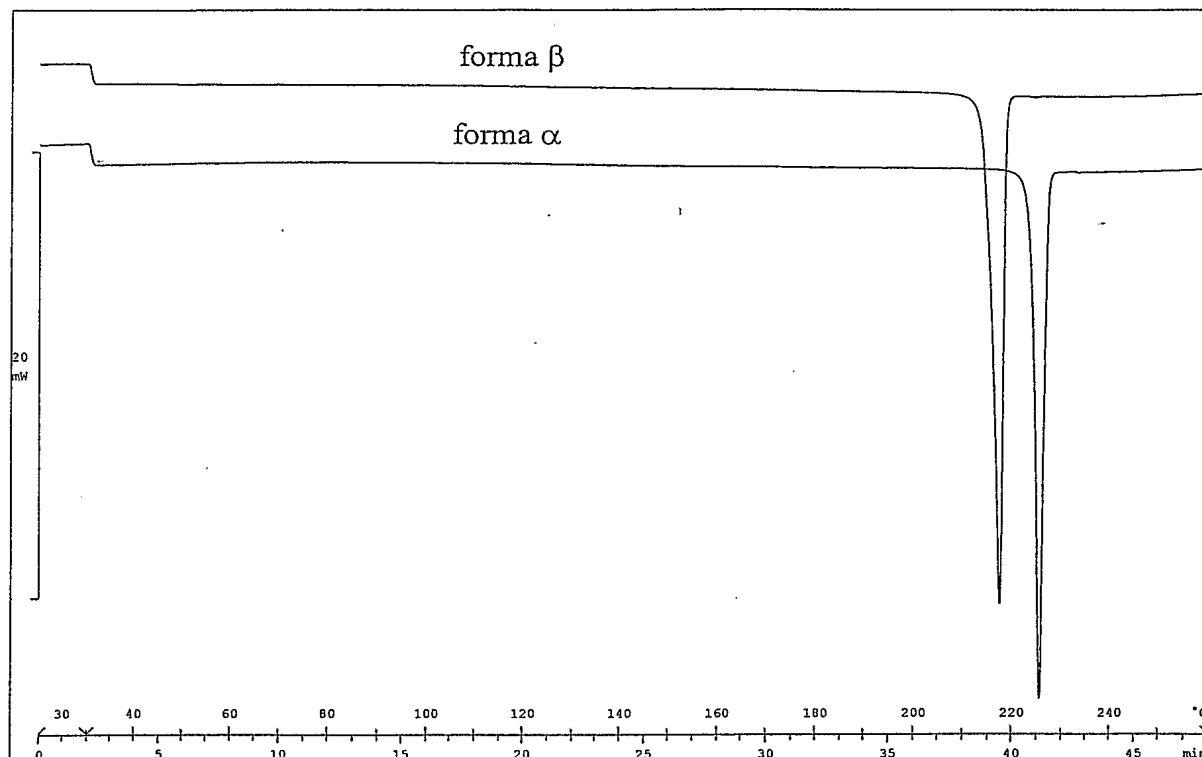


Fig. 2. DSC: Porównanie temperatur topnienia form krystalicznych  $\alpha$  i  $\beta$

Rzecznik Patentowy

*Ewa Kizymdzińska*  
mgr inż. Ewa Kizymdzińska

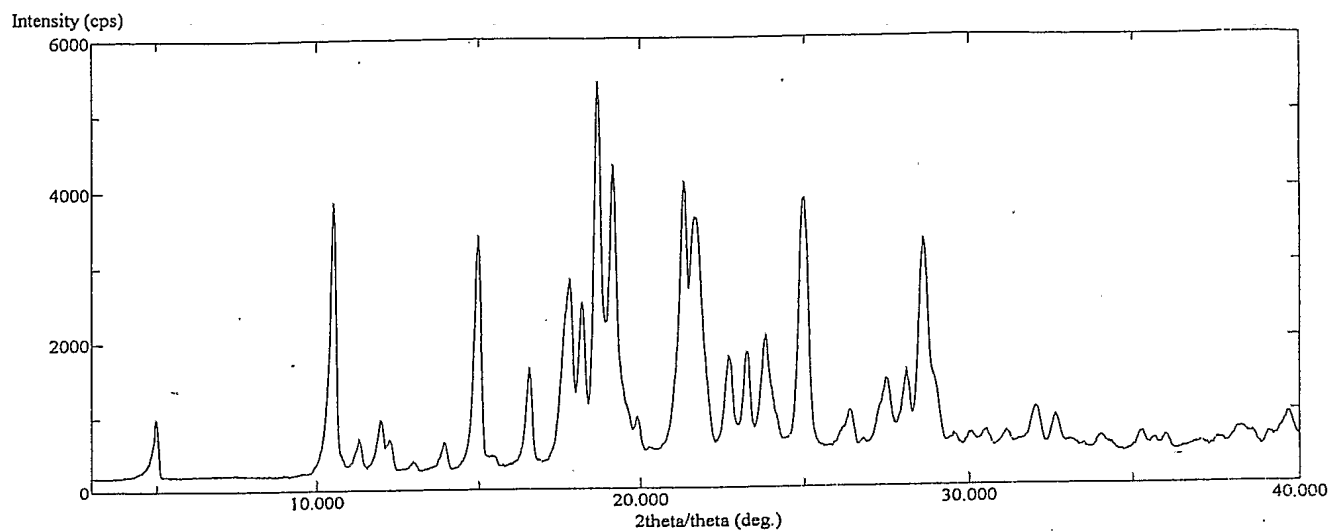


Fig. 3. Rentgenowski dyfraktogram proszkowy formy krystalicznej  $\alpha$

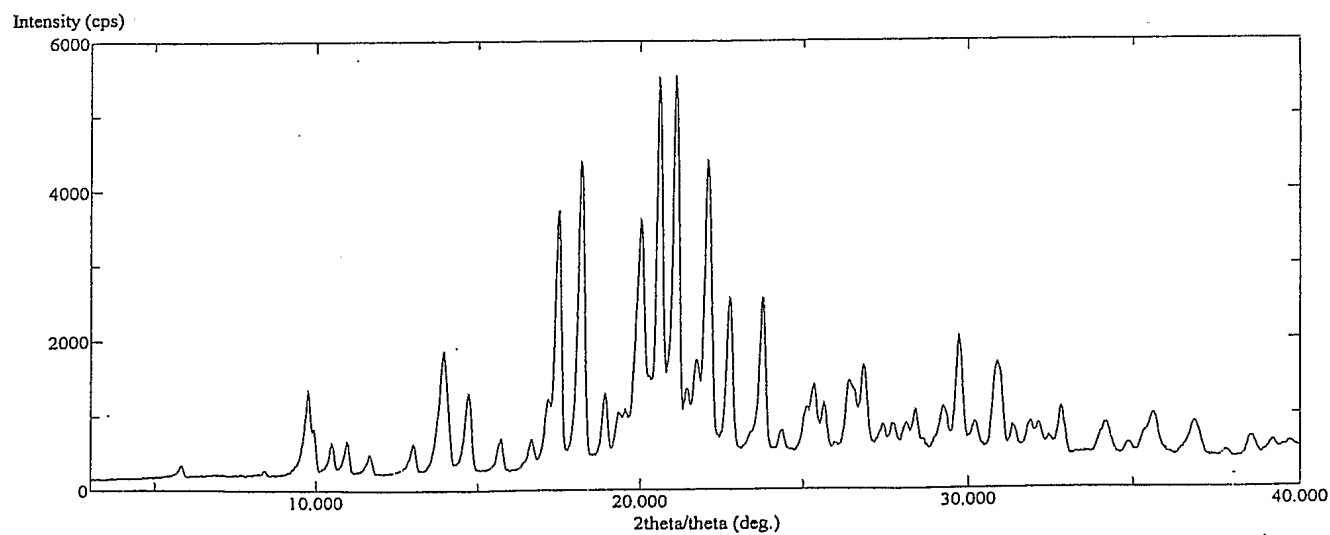


Fig. 4. Rentgenowski dyfraktogram proszkowy formy krystalicznej  $\beta$